

アルツハイマー病治療を企図した薬物担体および治療薬としての シクロデキストリン誘導体の有用性評価

医療薬学専攻 医療薬科学コース 製剤設計学分野 横山龍馬

アルツハイマー病 (AD) は、思考、記憶および自立の機能が損なわれ、早期の死亡につながる進行性の神経疾患である。我が国を初めとする先進諸国は、超高齢社会に向かっており、AD の進行抑制、遅延および予防を可能とする治療薬の開発が急務となっている。近年、製剤素材であるシクロデキストリン (CyDs) は、薬物担体のみならず、CyDs 自体が薬効を示す医薬品原薬としての応用研究が展開されている。そこで本研究では、新規 AD 治療法を開発を企図して、脳移行性を有する薬物担体および治療薬としての CyDs 誘導体の有用性評価を行った。まず、第 1 章では、脳移行性を有する糖修飾 CyDs を探索し、その薬物担体としての可能性を評価した。第 2 章では、AD の認知機能改善効果を企図して、脳を標的とした CyDs を構築し、AD 治療薬としての有効性を評価した。以下に本研究で得られた知見を総括する。

【第 1 章】新規脳移行性リガンドの探索および脳移行性薬物担体としてのラクトース修飾 β -シクロデキストリン (Lac- β -CyD) の有用性評価

- 1) 6 種の糖修飾 β -CyDs とモデル薬物 Tetraphenylporphyrin Tetrasulfonic Acid Hydrate (TPPS) との複合体をヒト脳血管内皮細胞 (hCMEC/D3 細胞) に処理したところ、Lac- β -CyD との複合体が最も TPPS を細胞内に送達させることが示唆された。さらに、Lac- β -CyD/TPPS 複合体は *in vitro* BBB (血液脳関門) モデルを透過した後、神経細胞 (SH-SY5Y 細胞) に有意に取り込まれることが示唆された。
- 2) *In vitro* BBB モデルにおいて、HiLyte™ Fluor 647 (HF647) で蛍光ラベルした Lac- β -CyD (HF647-Lac- β -CyD) は ガレクチン-1 (Gal-1) を介して BBB を透過した後、神経細胞に有意に取り込まれることが示唆された。
- 3) HF647-Lac- β -CyD は、健常マウスに静脈内単回投与後、HF647- β -CyD および HF647-Mannose- β -CyD よりも有意に脳へ移行し、神経細胞に取り込まれる可能性が示唆された。
- 4) Lac- β -CyD を健常マウスに静脈内単回投与後、血液生化学的パラメータに顕著な差異は認められず、安全性に優れる可能性が示唆された。
- 5) Lac- β -CyD は TPPS との複合体を静脈内投与することにより、TPPS を脳へ送達

可能であることが示唆された。

【第 2 章】アルツハイマー病治療薬としての新規脳移行性ラクトース修飾 HP- β -CyD (Lac-HP- β -CyD) の有用性評価

- 6) アミノ化ヒドロキシプロピル- β -CyD (NH₂-HP- β -CyD) とラクトースの還元的アミノ化反応により、ラクトース置換度 (DSL) が 2、4 および 8 の Lac-HP- β -CyDs (DSL2, 4 and 8) を調製した。
- 7) Lac-HP- β -CyD (DSL8) は、*in vitro* BBB モデルにおいて、Gal-1 に認識され、BBB を透過した後、神経細胞 (SH-SY5Y 細胞) に有意に取り込まれる可能性が示唆された。
- 8) HF647-Lac-HP- β -CyD (DSL8) は、App^{NL-G-F} マウスに皮下单回投与後、BBB を透過し、神経細胞に有意に取り込まれる可能性が示唆された。
- 9) Lac-HP- β -CyD (DSL8) は、App^{NL-G-F} マウスに皮下複数回投与後、認知機能障害を改善し、脳内コレステロールおよびアミロイド β (A β)、活性グリア細胞量を減少させることが示唆された。また、同条件下、臓器障害を惹起せず、血液生化学的パラメータに大きな差異は認められなかった。
- 10) AD 様神経芽細胞において、Lac-HP- β -CyD (DSL8) は細胞内 A β および遊離型コレステロール量を有意に減少させ、A β 由来の細胞毒性を抑制する可能性が示唆された。
- 11) AD 様神経芽細胞において、Lac-HP- β -CyD (DSL8) は Transcription factor EB (TFEB) の核移行を誘導することにより、AMP-activated protein kinase (AMPK) を活性化し、オートファジー異常を改善することが示唆された。

以上の知見より、Lac- β -CyD は TPPS との複合体を静脈内投与することにより、積極的に薬物が脳に到達したことから、BBB 透過型薬物担体として有用である可能性が示唆された。また、Lac-HP- β -CyD (DSL8) は *in vitro* および *in vivo* において、脳に移行後、脳内コレステロール量を減少させることにより、オートファジー機能を改善した。さらに、AD モデルマウスの認知機能を改善したことから、AD の治療薬として有用である可能性が示唆された。これらの知見は、CyDs を AD 治療薬として応用する上で、有用な基礎資料になるものと考えられる。